

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

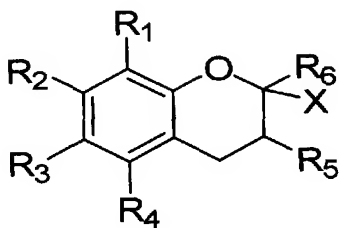
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/073212 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 311/66, 311/72 (74) 代理人: 大谷 保 (OHTANI, Tamotsu); 〒1050001 東京都港区虎ノ門三丁目 25 番 2 号 ブリヂストン虎ノ門ビル 6 階 大谷特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001263
- (22) 国際出願日: 2005 年 1 月 28 日 (28.01.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-024126 2004 年 1 月 30 日 (30.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱瓦斯化学株式会社 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.) [JP/JP]; 〒1008324 東京都千代田区丸の内二丁目 5 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 一夫 (TANAKA, Kazuo) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台 22 三菱瓦斯化学株式会社 総合研究所内 Ibaraki (JP). 久古 陽一 (KYUUKO, Youichi) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台 22 三菱瓦斯化学株式会社 総合研究所内 Ibaraki (JP). 日高 敏雄 (HIDAKA, Toshio) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台 22 三菱瓦斯化学株式会社 総合研究所内 Ibaraki (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING CHROMAN COMPOUND

(54) 発明の名称: クロマン化合物の製造方法



(1)

(57) Abstract: A process for producing a chroman compound represented by the following general formula (1), characterized by reacting phenol or an analogue thereof, an olefin or an analogue thereof, and formaldehyde or an analogue thereof in the presence of water without using any catalyst, the amount of the water being 1 to 10 times by mole the amount of the phenol. (In the formula, substituents R₁ to R₆ and X each represents hydrogen, halogeno, hydroxy, methoxy, ethoxy, carboxy, optionally substituted C₁₋₁₂ alkyl, optionally substituted C₆₋₁₂ aryl, optionally substituted C₇₋₁₂ aralkyl, or an ester residue, provided that R₁ to R₄ may be bonded to each other and one of the substituents X and R₆ is an ester residue.) A high-purity chroman compound can

be produced in a high yield under mild conditions without the need of using a catalyst. The process can be industrially practiced without the need of using a large amount of an acid or a base, which are causative of side reactions, apparatus corrosion, etc., or of another substance for the purpose of reaction acceleration or catalyzation.

[続葉有]

WO 2005/073212 A1



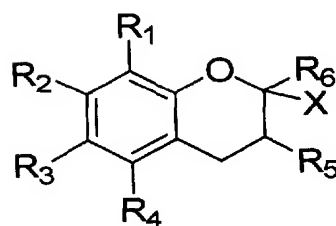
(57) 要約:

フェノール類、オレフィン類、及びホルムアルデヒド類を、無触媒かつ、フェノール類に対して1から10モル倍の範囲の水共存下に反応させる事の特徴とする、下記一般式(1)で表されるクロマン化合物の製造方法である。

(置換基 R_1 から R_6 、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、又は置換基を有する事のある炭素数1から12迄のアルキル基、置換基を有する事のある炭素数6から12迄のアリール基、置換基を有する事のある炭素数7から12迄のアラルキル基、又はエステル残基を表す。 R_1 から R_4 は、互いに結合する事があっても良い。但し、置換基Xと R_6 の何れか一つはエステル残基である。)

無触媒かつ穏和な条件下に、高純度のクロマン化合物を高収率で製造する事が可能である。しかも、副反応及び装置腐食等を引き起こす多量の酸や塩基等を、反応促進や触媒のために用いる事なく工業的に実施可能な手段を提供する事が出来る。

【化1】



(1)

明 細 書

クロマン化合物の製造方法

技術分野

- [0001] 本発明はクロマン化合物の製造方法に関する。特に、クロマンカルボン酸誘導体、例えば、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸及びそのエステル類の改良された製造方法に関する。該クロマンカルボン酸誘導体は医薬、ビタミン等の重要な原料となる。

背景技術

- [0002] クロマンカルボン酸等のクロマン化合物を製造する方法として、例えば、フェノール類、不飽和カルボニル化合物等を出発原料とする多段階法(例えば、特許文献1参照)、フェノール類、ホルムアルデヒド類及び不飽和化合物類を、炭化水素又はハロゲン化芳香族炭化水素を溶媒に用いて160から250℃で反応させる方法(例えば、特許文献2参照)、フェノール類、ホルムアルデヒド類及び不飽和化合物類を、2級アミン及び酸の存在下に反応させる方法(例えば、特許文献3参照)、特許文献2及び3の改良法である、フェノール類、ホルムアルデヒド類及びアルコール類を酸及び2級アミン存在下に反応させ、次いで2級アミンを系外に除いた後に不飽和化合物と反応を行う2段階法(例えば、特許文献4参照)、フェノール類、ホルムアルデヒド類及び不飽和化合物類を、酸の存在下に反応させる方法(例えば、特許文献5参照)等がある。
- [0003] しかし、特許文献1の方法は、目的物を得る為の反応工程が多く、全工程の短縮が必要であって工業的製造には不向きである。特許文献2の方法は、無触媒かつ一段で簡単にクロマン化合物を製造する事が出来る。しかし、クロマンカルボン酸、又はクロマンカルボン酸エステルを製造する手段としては、目的物の収率が低く不十分である。特許文献3の方法は触媒として酸又はアミンを用いる事で特許文献2の方法に於ける収率の改善を試みた改良法であるが、目的物がクロマンカルボン酸の場合は収率が低く、副生成物も多い。特許文献4の方法は、反応を2段に分けて行う必要があり、触媒除去等の余計な操作が増えるので簡便とは言えない。特許文献5は、酸存

在下にクロマンカルボン酸エステルを製造する方法であり、クロマンカルボン酸エステルの収率は60%と改善されているが、未だ不十分な成績であり、さらに改善を要する。

また、特許文献2, 4, 5の方法は、触媒とはいいながら、何れの場合も、酸を基質のフェノールに対して0.5倍当量程度と相当な量加える事で、反応速度、選択性の向上を図っている。その結果、高温下で多量の酸を用いる事による装置の腐食や複雑化を伴う等、工業的に実施する上で解決すべき新たな課題を生ずる結果となっている。

以上の様に、何れの方法もクロマン化合物の合成方法としては一長一短があり、工業的に実施するには不十分である。特に医薬若しくは健康食品分野向けに用いるには、高純度の製品を出来るだけ安価に製造する必要がある。従来技術では、工業的な規模で高純度のクロマン化合物、特にクロマンカルボン酸誘導体を、簡単な工程・操作で収率良く得る事は出来なかった。

特許文献1: 米国特許第4, 026, 907号明細書

特許文献2: 特開昭60-92283号公報

特許文献3: 特開平7-97380号公報

特許文献4: 特開平11-80147号公報

特許文献5: 特開2003-146981号公報

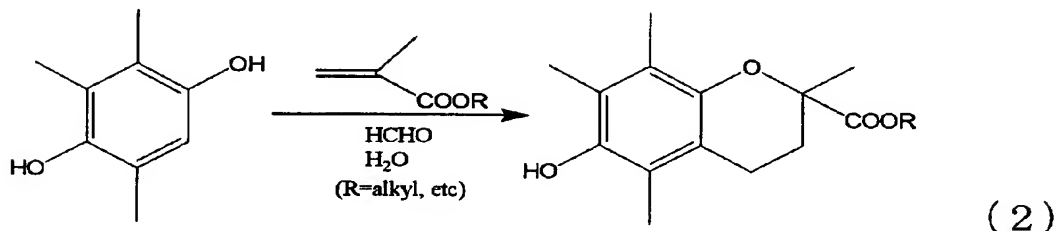
発明の開示

[0004] 本発明の目的は、クロマン化合物、特にクロマンカルボン酸誘導体を製造するための、反応収率が高く、工程が簡略で、装置腐食等の恐れのない、工業的に容易に実施可能な方法を提供する事にある。

[0005] 本発明者らは上記課題の解決に取り組み、フェノール類、ホルムアルデヒド類及びオレフィン類を無触媒で反応させる際に、一定量の水を共存させると、従来に比べて穏和な条件下でも反応が進行し、高収率でクロマンカルボン酸エステル等が得られる事を知った。これによって、反応促進用の触媒として酸を用いる必要が無くなり、従来技術の欠点であった酸による装置腐食等の問題が解決でき、かつ副反応も抑制されるので高純度の目的生成物が得られることを見出した結果、本発明に到達した。

[0006] 具体的には、例えば、反応基質として1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド及びメタクリル酸エステル類を過剰に用いて、無溶媒、無触媒、水存在下に、160℃の温度で反応させた場合、所望のクロマンカルボン酸エステル類が化学反応式(2)に従って、従来技術を凌ぐ90%近い高収率で生成する。

[化1]



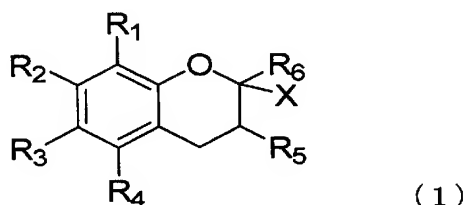
[0007] 前記した従来技術、即ちフェノール類、ホルムアルデヒド類、及びオレフィン類を縮合させてクロマン化合物を製造する方法は、無触媒又は触媒を用いた何れの場合も積極的に水を存在させる事で反応速度が著しく増大し、目的化合物を高い収率で得ることが出来る事並びに装置腐食等につながる酸の使用が避けられる事は一切示されていない。

例えば、前掲の特開昭60-92283号公報(特許文献2)は、炭化水素系溶媒を用いて無触媒で反応を行う方法を開示しているが、反応進行に伴って生成する水は反応溶媒と共沸するので必要に応じて留去しても良いと記されており、実施例に於いて、反応中に生成する縮合水はキシレン蒸気と共に数回留去した事が記載されている。一方、特開平7-97380号公報(特許文献3)では、要件として第2級アミン及び酸の存在下に反応させる事が記載されているのみであり、水の効果については何の記載も無い。さらに、特開2003-146981号公報(特許文献5)では、逆にパラホルムアルデヒド又はトリオキサンに例示される水分含有量の低いホルムアルデヒド類の使用を推奨している。即ち、何れの先行例に於いても、無溶媒、無触媒の穏和な条件下に於いて、水の存在によって高い収率でクロマンカルボン酸類が得られる事は全く示されておらず、これを予見する事は出来ない。この様に本発明は、従来技術と一線を画するものである。

[0008] 本発明は以下の10項からなる。即ち、

1. フェノール類、オレフィン類、及びホルムアルデヒド類を、無触媒かつ、フェノール類に対して1から10モル倍の範囲の水共存下に反応させる事の特徴とする、下記一般式(1)で表されるクロマン化合物の製造方法。

[化2]



(置換基 R_1 から R_6 、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、又は置換基を有する事のある炭素数1から12迄のアルキル基、置換基を有する事のある炭素数6から12迄のアリール基、置換基を有する事のある炭素数7から12迄のアラルキル基、又はエステル残基を表す。 R_1 から R_4 は、互いに結合する事があっても良い。但し、置換基Xと R_6 の何れか一つはエステル残基である。)

2. 前記フェノール類が、アルキルフェノール又はポリヒドロキシベンゼンであり、前記オレフィン類がメタクリル酸エステルである1に記載のクロマン化合物の製造方法、

3. 前記フェノール類が、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンからなる群から選ばれる少なくとも1種であり、前記オレフィン類がメタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸イソプロピル、メタクリル酸n-ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-ヒドロキシエチルからなる群から選ばれる少なくとも1種である2に記載のクロマン化合物の製造方法、

4. フェノール類、オレフィン類、ホルムアルデヒド類を水共存下、無触媒で反応させ

るクロマンカルボン酸エステル製造方法であって、反応系に共存させる水の量がフェノール類に対して、1から10モル倍の範囲であるクロマンカルボン酸エステルの製造方法、

5. 前記フェノール類が、アルキルフェノール又はポリヒドロキシベンゼンであり、前記オレフィン類がメタクリル酸エステルである4に記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法、

6. 前記フェノール類が、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンからなる群から選ばれる少なくとも1種であり、前記オレフィン類がメタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸イソプロピル、メタクリル酸-n-ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-ヒドロキシエチルからなる群から選ばれる少なくとも1種である5に記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法、

7. フェノール類に対して化学量論的に過剰のオレフィン類、ホルムアルデヒド類を用いる4から6の何れかに記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法、

8. ホルムアルデヒド類がホルムアルデヒド及びパラホルムアルデヒドからなる群から選ばれる一種以上である、4から7の何れかに記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法、

9. 1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、メタクリル酸メチル、及びホルムアルデヒド類を、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼンに対して1から10モル倍の水の共存下、無触媒で反応させる事の特徴とする、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造方法、及び

10. 4から8の何れかに記載の方法で得られるクロマンカルボン酸エステル又は請求

項9に記載の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを加水分解する事を特徴とするクロマンカルボン酸の製造方法、を提供するものである。

[0009] 本発明によれば、無触媒かつ穏和な条件下に、高純度のクロマン化合物を高収率で製造する事が可能である。しかも、副反応及び装置腐食等を引き起こす多量の酸や塩基等を、反応促進や触媒のために用いる事なく工業的に実施可能な手段を提供する事が出来る。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明で用いる反応基質は、フェノール類、ホルムアルデヒド類及びオレフィン類である。フェノール類としては、例えば、アルキルフェノールやポリヒドロキシベンゼンが好ましい。より具体的には、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、1-ナフトール、2-ナフトール、2-フェニルフェノール、3-フェニルフェノール、4-フェニルフェノール、2-メチル-3-フェニルフェノール、2-フェニル-4-メチルフェノール、2-フェニル-5-メチルフェノール、3-フェニル-4-メチルフェノール、3-フェニル-5-メチルフェノール、2-フェニル-3, 4-ジメチルフェノール、2-フェニル-3, 5-ジメチルフェノール、2-フェニル-4, 5-ジメチルフェノール、2-フェニル-3, 4, 5-トリメチルフェノール、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-3-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-5-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-6-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2-フェニル-3, 5-ジメチルベンゼン、4, 4'-ジヒドロキシビフェニル等を用いる事が出来る。

これらのうち、特に好ましいのは、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メ

チルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンである。

本発明においては、反応基質として上記フェノール類を単独で又は二種以上を混合して使用することができる。

[0011] ホルムアルデヒド類とはホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド水溶液若しくはホルムアルデヒド溶液又はホルムアルデヒドを生成し得るパラホルムアルデヒドを指す。

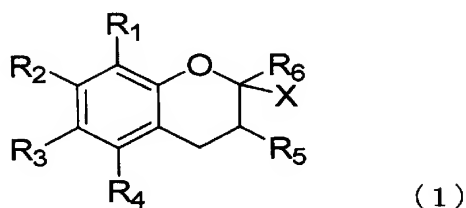
本発明では、上記の何れを用いても良いが、特にホルムアルデヒド水溶液又は水存在下にパラホルムアルデヒドを用いる事が好ましい。

[0012] 本発明で用いるオレフィン類として、構造内に少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を持つ化合物を挙げる事が出来る。好ましいのは、炭素数3から24迄の脂肪族又は芳香族化合物である。例えば、アクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリロニトリル、アクリルアミド、アクロレイン、メタクリル酸、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸イソプロピル、メタクリル酸-n-ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-ヒドロキシエチル、2-メチルアクリロニトリル、2-メチルアクリルアミド、メタクロレイン、クロトン酸、クロトン酸メチル、クロトン酸エチル、クロトンニトリル、クロトンアミド、クロトンアルデヒド、クロトンアルコール、2-メチルクロトン酸、2-メチルクロトン酸メチル、2-メチルクロトン酸エチル、2-メチルクロトンニトリル、2-メチルクロトンアミド、2-メチルクロトンアルデヒド、2-メチルクロトンアルコール、3-メチルクロトン酸、3-メチルクロトン酸メチル、3-メチルクロトン酸エチル、3-メチルクロトンニトリル、3-メチルクロトンアミド、3-メチルクロトンアルデヒド、3-メチルクロトンアルコール、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッド、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッドメチルエステル、4-メチル-ペント-4-エノイックアシッドエチルエステル、4-メチル-ペント-4-エン-1-オール、4-メチル-ペント-4-エン-1-オール、3-メチル-ブテ-3-エン-1

ーオール、2-メチルプロプ-2-エン-1-オール等である。これらのうち、特に好ましいのは、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸イソプロピル、メタクリル酸-n-ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-ヒドロキシエチル等のメタクリル酸エステル類である。

[0013] 本発明で製造可能な化合物は下記一般式(1)で表される。

[化3]



一般式(1)において、置換基 R_1 から R_6 、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メキシ基、エトキシ基、カルボキシル基、又は置換基を有する事のある炭素数1から12迄のアルキル基、置換基を有する事のある炭素数6から12迄のアリール基、置換基を有する事のある炭素数7から12迄のアラルキル基、又はエステル残基を表す。 R_1 から R_4 は、互いに結合する事があっても良い。但し、置換基Xと R_6 の何れか一つはエステル残基である。なお、上記アルキル基、アリール基、及びアラルキル基に結合する置換基は、例えば、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基などが挙げられる。

一般式(1)で表される化合物の具体例としては、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-メチルカルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-ヒドロキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-ヒドロキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-カルボキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-エチルカルボキシエチルクロマン、6-ヒド

ロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-メチルカルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-エチルカルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-メチルカルボキシエチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エチルエステル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマノール、2-(2-ヒドロキシエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール、2-(2-ヒドロキシメチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール等が挙げられ、本発明の製造方法はこれらの製造に適用可能である。

これらのうち、本発明の製造方法は、上記一般式(1)におけるXがエステル残基であるクロマンカルボン酸エステルの製造に好適であり、特に、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エステル類の製造に相応しい。

[0014] 反応は、フェノール類、ホルムアルデヒド類及びオレフィン類を、触媒を用いずに、水をフェノール類に対して、1〜10モル倍共存させて行う。但し、触媒量の酸又は塩基は、本発明の効果を阻害しない範囲であれば共存する事があっても差し支えない。水を共存させる際に、ホルムアルデヒド水溶液を用いると水を殊更加えなくても済む。ホルムアルデヒドの代わりにパラホルムアルデヒドを用いる場合には、必ず水を添加する必要がある。

[0015] 本発明に於ける反応溶媒は、必須のものでは無い。基質と異なる溶媒はプロセス操作が煩雑になるので、過剰にオレフィン類を用いて反応を実施するのが好適である。例えば、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン、ホルムアルデヒド水溶液、メタクリル酸メチルを用いる場合には、過剰にメタクリル酸メチルを用いる事で反応溶媒を兼ねる事が出来る。

[0016] 反応に用いる基質の使用量としては、原料フェノール類に対してホルムアルデヒド類を過剰に用いる事が好ましい。ホルムアルデヒド類の使用量は、原料フェノール類1モルに対して1から20モルの範囲から選択できる。オレフィン類の使用量も、過剰に用いる事が好ましく、フェノール類1モルに対して1から10モル用いる事が好ましい。特に、1から5モル用いる事がより好ましい。水の使用量は、上記のようにフェノール

類1モルに対して1から10モル用いることを必須とするが、より好ましくは1から5モルである。水の量が適量でない場合は生成物であるクロマンカルボン酸類等のクロマン化合物の収率が低下する。また水の使用量が1モル未満であると、反応の初期段階におけるフェノール類とホルムアルデヒドとの付加反応がスムーズに進行しない。その為、反応性の高いオレフィンが高温下に晒され副反応を生じやすく、結果として収率が下がる。

水の量が10モルを超えると、水とオレフィンとの副反応が無視できなくなる。その結果、オレフィンの対フェノールモル比が低下して収率が低下する。よって、上記範囲が好ましい。

[0017] 反応温度は、通常は80から250℃の範囲で行うが、好適には100から230℃の範囲が望ましい。特に好ましい温度範囲は、140から170℃である。

反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常は0.5から10時間程度で反応を行う。好ましい反応時間は、1から4時間の範囲である。しかし、さらに長時間反応を行っても支障は無い。

反応は、回分式、半回分式、連続式の何れの方式で行っても良く、製造スケール等を勘案して適宜選択すれば良い。

[0018] 上記の反応で生成したクロマンカルボン酸エステル類は、反応後、冷却して結晶を析出させ濾過する方法、或いは濃縮、抽出、溶媒添加等の操作方法を講じる事によって分離出来る。

通常、冷却して結晶を析出させて濾過すれば容易に生成物を得る事が出来る。例えば、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを製造する場合には、トリメチルヒドロキノン、ホルムアルデヒド水溶液とメタクリル酸メチルを無触媒で反応させた後、冷却した反応混合物にメタノールを加えるだけで高純度の結晶を得る事が出来る。

さらに、上記のようにして得られたクロマンカルボン酸エステル類を加水分解することにより、クロマンカルボン酸を得る方法についても本発明の範囲に包含されるものである。具体的には、例えば上記方法で得られた6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを通常の方法で加水分解すれば、従来技術で得

る事が極めて困難であった、高純度の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を簡単な操作で容易に、かつ高収率で得る事が出来る。

実施例

[0019] 以下、実施例及び比較例を用いて本発明をより具体的に説明する。但し、本発明はこれらの例にのみ制限されるものではない。

実施例1

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン(1. 0g、6. 6mmol)、ホルマリン水溶液(1. 1g、ホルムアルデヒド37wt%:メタノール7wt%:水56wt%)及びメタクリル酸メチル(3. 3g、32. 9mmol)を攪拌装置付きの30mlステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して180℃で3時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却した反応液にメタノールを加え析出した結晶を濾過し、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た(1. 45g、5. 5 mmol)。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による化学純度は以下の通りであった。

転化率 :100 %

単離収率: 83. 3%

化学純度: 96 %

[0020] 比較例1

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

実施例1に於いて、さらに酢酸(0. 2g、3. 3mmol)を加えた以外は同様に操作し、白色粉末(1. 0g、3. 8mmol)を得た。反応成績及びHPLCによる化学純度は以下の通りであった。

転化率 :100 %

単離収率: 57. 4%

化学純度: 79 %

[0021] 実施例2

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン(1. 0g、6. 6mmol)、パラホルムアルデヒド(0. 4g、13. 2mmol)、メタクリル酸メチル(3. 3g、32. 9mmol)及び水(0. 29g、16. 1mmol)を攪拌装置付きの30mlステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して180℃で3時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却した反応液にメタノールを加え析出した結晶を濾過し、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た(1. 3g、4. 9mmol)。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及びHPLCによる化学純度は以下の通りであった。

転化率 : 100 %

単離収率: 74. 2%

化学純度: 92. 5%

[0022] 比較例2

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

実施例2に於いて、加える水を(0. 06g、3. 3mmol)とした以外は同様に操作し、白色粉末状の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た(1. 1g、4. 1mmol)。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及びHPLCによる化学純度は以下の通りであった。

転化率 : 75. 0%

単離収率: 55. 5%

化学純度: 85. 5%

[0023] 比較例3

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

実施例2に於いて、水を加えなかった以外は同様に操作し、白色粉末(0. 6g、2. 3mmol)を得た。反応成績及びHPLCによる化学純度は以下の通りであった。

転化率 : 49 %

単離収率: 34. 8%

化学純度: 70. 5%

[0024] 比較例4

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

実施例2に於いて、水を加えず酢酸(0. 2g、3. 3mmol)を加えた以外は同様に操作した。反応成績は以下の通りであった。

転化率 :100 %

単離収率: 60. 6%

化学純度: 82. 0%

[0025] 実施例3

6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン(0. 91g、6. 6mmol)、ホルマリン水溶液(0. 73g、ホルムアルデヒド37wt%:メタノール7wt%:水56wt%)及びメタクリル酸メチル(8.3g、83. 0mmol)を、攪拌装置付きの30mlステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して180℃で3時間、攪拌しながら反応させた。冷却後、反応液を分析したところ、クロマン化合物として6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチルが得られた。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率 :89. 1%

単離収率:46. 8%

化学純度:94. 1%

[0026] 実施例4

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エチル

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン(1. 0g、6. 6mmol)、ホルマリン水溶液(1. 3g、ホルムアルデヒド37wt%:メタノール7wt%、水56wt%)、メタクリル酸エチル(6. 59g、57. 7mmol)を攪拌装置付きの30mlステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して180℃で4時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却してGCで分析した。6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸エチルが得られた。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率 :100 %

単離収率: 32.3%

化学純度: 88.8%

[0027] 実施例5

6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン(1.0g、6.6mmol)、ホルマリン水溶液(1.1g、ホルムアルデヒド37wt%:メタノール7wt%:水56wt%)、及びアクリル酸メチル(3.0g、34.3mmol)を攪拌装置付きの30mlステンレス製耐圧反応容器に仕込み、密閉して180℃で3時間、攪拌しながら反応させた。反応終了後、室温まで冷却してGCで分析した。1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績は以下の通りであった。

転化率:100 %

単離収率: 55.9%

化学純度: 87.0%

[0028] 実施例6

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン(100Kg)、ホルマリン水溶液(107Kg、ホルムアルデヒド37wt%:メタノール7wt%:水56wt%)、及びメタクリル酸メチル(395Kg)を、1000Lステンレス製耐圧反応釜に仕込み、160℃で4時間反応させた。この時、反応釜内の圧力は1.1MPaを示した。

反応終了後、一晩放置して室温まで冷却した。反応液を濾過、メタノール洗浄した後、コニカルドライヤーで乾燥して白色粉末状の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを得た(137.3Kg)。

1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による化学純度は以下の通りであった。

転化率 :100 %

単離収率: 80 %

化学純度: 94.8%

[0029] 実施例7

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸

2000Lのガラスライニング製反応釜に、実施例6で得た6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル(137.3Kg)をメタノール(137.3Kg)に溶解し、水(411.9Kg)及び苛性ソーダ(27Kg)を加えた溶液を2時間かけて滴下し、80℃で2時間、加水分解反応を行った。次に、この加水分解反応液を硫酸水素カリウム(91.9Kg)に水(411.9Kg)を加えて溶解した溶液を用いる中和反応を、80℃で2時間行った。その後、遠心分離を施し、コニカルドライヤーで結晶を乾燥して白色粉末状の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸(130.2Kg)を得た。ヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンを基準とする反応成績及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による化学純度は以下の通りであった。

転化率 : 99.9%

単離収率: 99.3%

化学純度: 99.6%

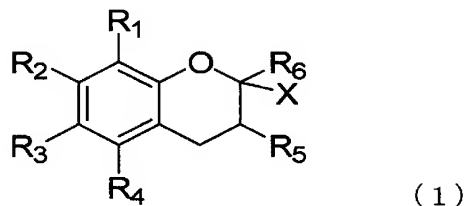
産業上の利用可能性

- [0030] 本発明の、フェノール類、オレフィン類、及びホルムアルデヒド類を、無触媒、かつ、フェノール類に対して1から10モル倍の範囲の水共存下に反応させる方法によれば、従来に比べて穏和な条件でも反応が進行するため、高純度のクロマン化合物を高収率で製造することが可能となる。また、反応促進用の触媒として酸を用いないため、酸による装置腐食等の問題も解決できる。

請求の範囲

- [1] フェノール類、オレフィン類、及びホルムアルデヒド類を、無触媒かつ、フェノール類に対して1から10モル倍の範囲の水共存下に反応させる事の特徴とする、下記一般式(1)で表されるクロマン化合物の製造方法。

[化1]



- (置換基 R_1 から R_6 、Xは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、又は置換基を有する事のある炭素数1から12迄のアルキル基、置換基を有する事のある炭素数6から12迄のアリール基、置換基を有する事のある炭素数7から12迄のアラルキル基、又はエステル残基を表す。 R_1 から R_4 は、互いに結合する事があっても良い。但し、置換基Xと R_6 の何れか一つはエステル残基である。)
- [2] 前記フェノール類が、アルキルフェノール又はポリヒドロキシベンゼンであり、前記オレフィン類がメタクリル酸エステルである請求項1に記載のクロマン化合物の製造方法。
- [3] 前記フェノール類が、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンからなる群から選ばれる少なくとも1種であり、前記オレフィン類がメタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸イソプロピル、メタクリル酸-n-ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-ヒドロキシエチルからなる群

から選ばれる少なくとも1種である請求項2に記載のクロマン化合物の製造方法。

- [4] フェノール類、オレフィン類、ホルムアルデヒド類を水共存下、無触媒で反応させるクロマンカルボン酸エステルの製造方法であって、反応系に共存させる水の量がフェノール類に対して、1から10モル倍の範囲であるクロマンカルボン酸エステルの製造方法。
- [5] 前記フェノール類が、アルキルフェノール又はポリヒドロキシベンゼンであり、前記オレフィン類がメタクリル酸エステルである請求項4に記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法。
- [6] 前記フェノール類が、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール、4-メチルフェノール、2, 3-ジメチルフェノール、2, 4-ジメチルフェノール、2, 5-ジメチルフェノール、3, 4-ジメチルフェノール、3, 5-ジメチルフェノール、2, 3, 4-トリメチルフェノール、2, 3, 5-トリメチルフェノール、2, 4, 5-トリメチルフェノール、3, 4, 5-トリメチルフェノール、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェノール、ヒドロキノン、1, 4-ジヒドロキシ-2-メチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼンからなる群から選ばれる少なくとも1種であり、前記オレフィン類がメタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸イソプロピル、メタクリル酸-n-ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-ヒドロキシエチルからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項5に記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法。
- [7] フェノール類に対して化学量論的に過剰のオレフィン類、ホルムアルデヒド類を用いる請求項4から6の何れかに記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法。
- [8] ホルムアルデヒド類がホルムアルデヒド及びパラホルムアルデヒドからなる群から選ばれる一種以上である、請求項4から7の何れかに記載のクロマンカルボン酸エステルの製造方法。
- [9] 1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン、メタクリル酸メチル、及びホルムアルデヒド類を、1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼンに対して1から10モル倍の水の共存下、無触媒で反応させる事の特徴とする、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチ

ルクロマン-2-カルボン酸メチルの製造方法。

- [10] 請求項4から8の何れかに記載の方法で得られるクロマンカルボン酸エステル又は請求項9に記載の6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルを加水分解する事を特徴とするクロマンカルボン酸の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D311/66, 311/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ C07D311/66, 311/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-146981 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 21 May, 2003 (21.05.03), (Column 5, line 12 to column 6, line 1; column 1, lines 19 to 27) (Family: none)	1-9
Y	WO 01/92249 A2 (CORTHERAPEUTICS, INC.), 06 December, 2001 (06.12.01), (Page 62, lines 31 to 39) & US 2004/044225 A1	1-9
Y	JP 60-92283 A (Nippon Oil Co., Ltd.), 23 May, 1985 (23.05.85), (Page 3, upper right column, line 39 to lower left column, line 3) (Family: none)	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 February, 2005 (16.02.05)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2005 (08.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001263

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CRAVOTTO, G., "The reactivity of 4-hydroxy coumarin under heterogeneous high-intensity sonochemical conditions", Synthesis, 2003, No.8, pages 1286 to 1291	1-9

(With respect to scope for search)

The terms "phenol or an analogue thereof" and "an olefin or an analogue thereof" given in claims 1, 4, 7, 8, and 10 and the term "optionally substituted" given in claim 1 are unclear as to what structure the compound implies. As a result, the scope of the reaction product "chroman carboxylic ester" given in claims 4 and 10 is also unclear. Even when the statements in the description are taken into account, these terms are not considered to be clearly defined although examples are shown. Consequently, it cannot be immediately thought that the compounds other than the compounds specified in the description likewise generate the chroman compound of claim 1 or 4.

With respect to "formaldehyde or an analogue thereof" given in claims 1-10, there is the statement "formaldehyde or an analogue thereof examples of which include paraformaldehyde or trioxane" in column [0007] of the description. On the other hand, in column [0011] of the description, there is the statement "formaldehyde or an analogue thereof means formaldehyde, an aqueous formaldehyde solution or a formaldehyde solution, or paraformaldehyde, which is capable of generating formaldehyde." Consequently, it is unclear as to what structures of compounds the "formaldehyde or an analogue thereof" includes.

Since claim 9 is "a process for producing 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid," the starting compound is considered to be "1,4-dihydroxy-2,3,5-trimethylbenzene." This is inconsistent with the statement that the starting compound is "1,4-dihydroxy-2,6-dimethylbenzene."

Therefore, a search was made mainly for the part which is supported by and disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D311/66, 311/72

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D311/66, 311/72

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-146981 A (三菱瓦斯化学株式会社) 2003. 05. 21 (第5欄第12行-第6欄第1行、第1欄第19-27行参照) ファミリーなし	1-9
Y	WO 01/92249 A2 (CORTHERAPEUTICS, INC.) 2001. 12. 06 (第62頁31-39行参照) & US 2004/044225 A1	1-9
Y	JP 60-92283 A (日本石油株式会社) 1985. 05. 23 (第3頁右上欄第39行-左下欄第3行参照) ファミリーなし	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 02. 2005

国際調査報告の発送日

08. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)

〈調査の範囲について〉

請求の範囲1、4、7、8、10の「フェノール類」、「オレフィン類」なる記載、請求の範囲1の「置換基を有することのある」なる記載は、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載である。その結果、請求の範囲4、10の「クロマンカルボン酸エステル」なる生成物の範囲も不明である。そして、明細書の記載を参酌しても、例示はなされているものの、明確に定義されているものとも認められない。よって、明細書中に具体的に開示された化合物以外について、同様に、請求の範囲1または4に係るクロマン化合物を生成するものであると、直ちにすることができない。

請求の範囲1-10の「ホルムアルデヒド類」について、明細書の段落[0007]には「パラホルムアルデヒド又はトリオキサランに例示されるホルムアルデヒド類」と記載されている。一方、明細書の段落[0011]には「ホルムアルデヒド類とはホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド水溶液若しくはホルムアルデヒド溶液又はホルムアルデヒドを生成し得るパラホルムアルデヒドを指す」と記載されている。してみると、「ホルムアルデヒド類」が、いかなる構造の化合物までを包含するものであるか不明確である。

請求の範囲9について、「6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造方法」であることからみて、原料化合物は「1, 4-ジヒドロキシ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン」であると考えられ、原料化合物は「1, 4-ジヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゼン」なる記載はこれと矛盾するものである。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ開示されている部分を中心に行った。